

Különlenyomat az Orvosi Hetilap 1932. évi okt. 8.-i, 40. számából.

A Ferenc József Tud. Egyetem Belgyógyászati klinikájának közleménye. (Igazgató: Rusznyák István, ny. r. tanár.)

Vizsgálatok a májkészítmények hatásmódjáról vészes vérszegénységben.*

Irták: *Rusznyák István dr* ny. r. tanár és *Engel Rudolf dr.* magántanár.

Közvetlenül *Whipple*, *Minot* és *Murphy*, *Jeney* és másoknak a májkezelésre vonatkozó közlései után számos vizsgálat indult meg melynek célja a vészes vérszegénységben észlelhető kedvező hatás mechanizmusának tisztázása volt. A bántalom pathogenesisének teljes ismeretlensége mindenesetre nagy akadályt jelentett, azonban erre való tekintet nélkül rövid idő alatt számos hypothesis állítottak fel, amelyekkel a kérdést megoldani vélték. Vitamin és hormon hatás, csontvelő-izgatás és haemolysis-gátlás, substitutiós therapia a vörösvértestek hiányzó alapanyagainak bevitele és még más folyamatok voltak a májkezelés lényegének különböző magyarázatai, anélkül azonban, hogy e felvételek közül bármelyiket is sikerült volna kísérletileg igazolni. Éppen így eredménytelen maradt a törekvés, hogy a hatóanyagot izolálják, dacára amerikai és francia szerzők erre vonatkozó nagyobbszabású vizsgálatainak. Valamennyi ily kísérletben hiányzott egy használható, megfelelő módszer úgy, hogy minekutána az általánosan használt reticulocytareactióról is kiderült, hogy értéktelen, nem maradt más lehetőség, mint a betegen kimutatható kedvező hatás. Kiterjedtebb vizsgálatokra azonban ez a mód is alkalmatlan,

*) E dolgozat a szegedi Természettudományi Kutató Alap támogatásával készült.

részben a kórkép meglehetősen ritkasága, részben a 10—12 napig is eltartó észlelési idő miatt.

Saját vizsgálatainkat a múlt év őszén annak megfigyelésével kezdtük meg, hogy injectiós májkivonatok hatására a perniciosás betegeken, melyek az első észlelhető változások. Más szerzőkkel egyezően (l. *Boros*) mi is azt találtuk, hogy e változások főleg két irányban jelentkeznek: Csontvelőizgalomra utaló tünetek mellett (reticulocytakrisis.), különösen a fokozott intravitalis haemolysisnek korán jelentkező csökkenése szembetűnő (a vérsavó bilirubintartalmának és az urobilinogenuriának csökkenése). Sem a gyomor secretiós viszonyaiban, sem a gyomor-bélhuzam bakteriumflorájának viselkedésében nem észleltünk változást. Igaz ugyan, hogy a perniciosus nem tekinthető egy egyszerű haemolytikus anaemiának, hanem *Naegeli*, *Heilmeyer*, *Singer* és mások véleménye szerint a csontvelő működése is zavart, mi mégis *Jungmann*-nal egyetértően azon az állásponton vagyunk, hogy a májkivonatok hatásának támadópontját első sorban a kórosan fokozott vérszétesés gátlására kell visszavezetnünk. Hogy ez a kórosan fokozott vérszétesés a reticuloendothel fokozott működésére, vagy más okokra, pl. csökkent értékű vértestek képzésére vezetendő-e vissza, azzal most egyelőre nem akarunk foglalkozni.

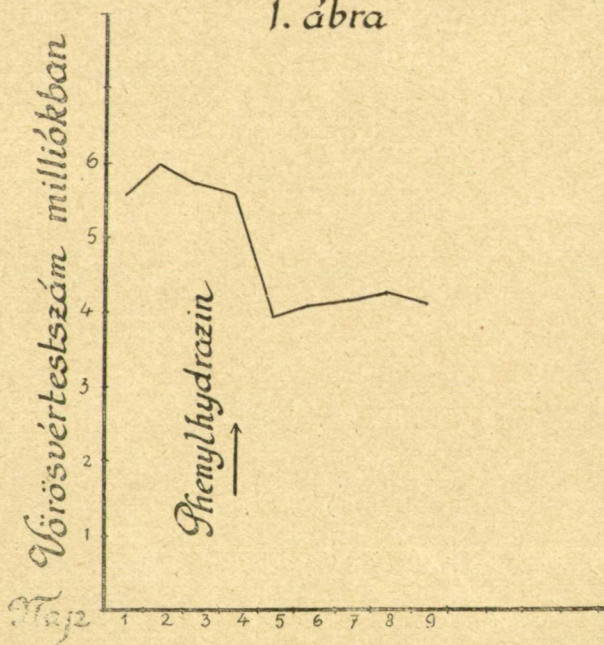
Az a tény, hogy a vörösvértestek pusztulása a reticuloendothelben történik, vezetett minket arra a gondolatra, hogy vizsgálat tárgyává tegyük a májkészítmények hatását oly mérgezésekben, ahol a reticuloendothel szerepe kétségtelen. Ismert tény, hogy toluylendiamin phenylhydrazin és arsenhydrogen-mérgezés csak ép reticuloendothel mellett jön létre, úgy máj, mint lépkiirtás után pedig elmarad. Már vizsgálataink legkezdetén sikerült kimutatnunk, hogy *hatásos májkivonatok a toluylendiamin-icterus kifejlődését nem képesek meggátolni, a phenylhydrazin-haemolysist azonban tökéletesen megakadályozzák.* A toluylendiamin-mérgezés tudvalevőleg oly kórképet hoz létre, mely sokban hasonlít az ú. n. haemolytikus icterushoz (*Eppinger*) és ezért nagy jelentősége van annak a ténynek, hogy a májkezelés haemolytikus icterus eseteiben hatástalan volt (*Heilmeyer*). Ezzel szemben a phenylhydrazin-hatás és a perniciosus kórképe között lehet bizonyos hasonlóságot találni (e kérdés közelebbi részleteivel későbbi közleményünkben kívánunk foglalkozni) és így a perniciosus pathogenesisére vonatkozó feltevések szempontjából is igen fontos észlelet, hogy egy

jóformán specifikusnak mondható kezelésmód, mint a máj-therápia, mindkét esetben hatásosnak mutatkozik.

A májkezelés kísérletes vizsgálatára alkalmas módszer keresése folyamán több szerző a vörösvértestek phenylhydrazin-mérgezés utáni regenerációját vizsgálta, hangsúlyoznunk kell azonban, hogy egy vérszegénység regenerációjának gyorsasága egészen más jelentőségű, mint a phenylhydrazin-mérgezéssel szemben kifejtett védőhatás. Csupán *Suzanna* és *Erdős* említik, hogy nyúlaknál peroralis máj adagolással gátolni tudták a phenylhydrazin-hatást

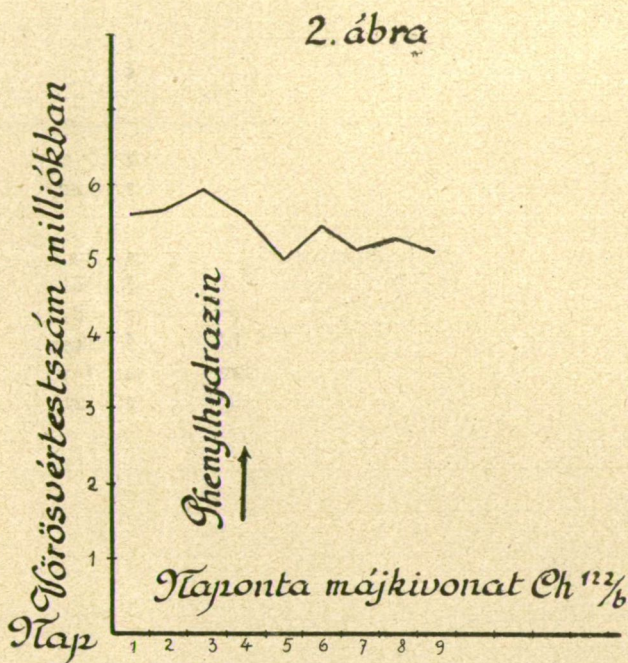
Vizsgálatainkat campolonnal és egy magyargyártmányú májkivonattal kezdtük meg. Mindenek előtt megállapítottuk, hogy kutyákon 0.02 gr. phenylhydrazin a testsúly kilogrammjára számítva, bőr alá fecskendezve jellegzetes lefolyású vörösvértestszám-csökkenést vált ki, (l. 1. ábra), azután ugyanilyen phenylhydrazin adag

1. ábra



hatását vizsgáltuk májkivonattal előre kezelt állatokon. Az előkezelést a mérgezés előtt három nappal kezdtük meg a májkivonatok bőraláfecskendé-

sével (2 ccm-t számítva a testsúly kilogrammjára, napi háromszori adagra elosztva az egész mennyiséget). A májkivonatok befecskendezését a mér-



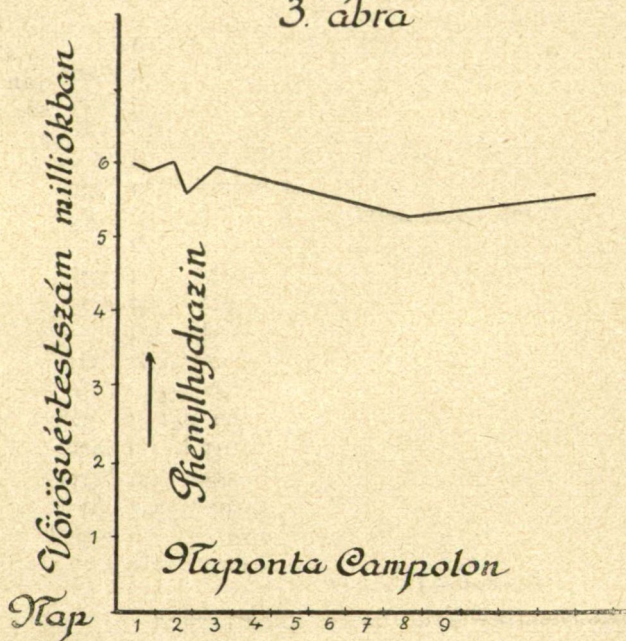
gezés után is néhány napon át folytattuk. A májkivonatoknak a kísérletekben használt mennyisége így lényegesen nagyobb, mint az embernél gyógykezelés céljából alkalmazott mennyiség, tekintettel kell azonban arra lennünk, hogy az alkalmazott phenylhydrazin-adag is relative igen nagy, hiszen már 24 óra alatt nagyfokú anaemiát okoz. Vizsgálatainkból úgy látszik, hogy a phenylhydrazin adagja és a szükséges kivonatmennyiség között quantitativ összefüggés áll fenn.

A hatásos májkivonatokkal történt előkezelés az állatokat megvédi a phenylhydrazin vérjesticló hatásával szemben (lásd 2. és 3. ábra). Ezen észleletünknek több szempontból is nagy a jelentősége. Az a tény, hogy a vérszegénységben fajlagosnak mondható májkezelés phenylhydrazin-mérgezással szemben is hatásosnak bizonyult, még jobban kiemeli a két kórkép közötti hasonlóságot és így új utakat nyit meg a Biermer-féle anaemiái

pathogenesisének kutatására. Ezirányú vizsgálataink már folyamatban vannak.

A tény, hogy májkivonatok hatásosságát állatkísérletben lehet ellenőrizni, módot nyújt arra, hogy a forgalomban levő készítmények értékét pontos mennyileges eljárással ítéljük meg. Tényleg több esetben sikerült így kimutatnunk, hogy az állatkísérletben hatástalannak bizonyult készítmények betegek kezelésénél is cserben hagytak. Az eddig alkalmazott módszerek vagy a vérregeneratio véreztetés, vagy valamilyen más anaemizáló beavatkozás utáni gyorsaságának megfigyelésén, vagy egy reticulocytá-krisis kimutatásán alapultak. A legutóbbi évek irodalmi adataiból kétségtelen azonban, hogy e módszerek a gyakorlatban nem váltak be s gyakran téves következtésekre vezettek. Általános az a tapasztalat, hogy hatásos májkivonathból napi 2 cm^3 -nyi adag elegendő egy perniciósás beteg kezelésére. Mi úgy találtuk, hogy egy tel-

3. ábra



jes phenylhydrazinhatás kivédésére naponta körülbelül ugyanannyi köbcentimeter kivonatot kell alkalmaznunk, ahány centigramm phenylhydrazin szükséges a mérgezéshez. Ezért egyelőre azt ajánljuk, hogy az 1 centigramm

phenylhydrazin közömbösítésére szükséges májkivonat-mennyiséget nevezzük a kivonat egységének. A jelenleg szokásos therapiás adag így emberen napi 2 egység. A forgalomban levő májkészítmények vizsgálatánál azonban egy zavaró körülményre akadtunk. Kiderült ugyanis, hogy a kutyák érzékenysége e mérgezéssel szemben igen nagy évszakos ingadozásnak van alávetve. Míg ősszel és télen a phenylhydrazinnak fentebb megadott mennyisége (0.02 pro kg) egy jellegzetes, jól kifejezett görbével ábrázolható vörösvértestszám-csökkenést váltott ki, márciustól kezdve állataink jelentősen ellenállóbbak lettek e mérreggel szemben s csupán július végén tértek vissza az eredeti viszonyok. Így valószínűleg több évre terjedő hosszú kísérletsorozatokra lesz szükség, míg sikerülni fog e zavaró körülményt a standardizálásnál kiküszöbölni.

Az összes eddigi igyekezet, hogy a májkivonatok tulajdonképeni hatásos anyagát el lehessen különíteni, megakadt azon, hogy a szóbajövő anyagok hatását nem lehetett állatkísérletileg vizsgálni. Mint már előzőleg említettük, az általánosan használt reticulocyt-reactio e célból alkalmatlannak bizonyult. Ugy látszik, hogy igen sokféle anyag képes úgy emberben, mint állatokban a fiatal vörösvértestek krízis-szerű szaporodását kiváltani, de e képesség és a májkivonatoknak perniciosával szemben kifejtett gyógyító hatása között semmi összefüggés nincs. Csak így lehet megérteni azt, hogy míg *Fontès* és *Thivolle* a tryptophanban és histidinben, addig amerikai szerzők (*Dakin, West, Hove* és mások) az oxyglutaminsavban és oxyprolinban vélték e hatóanyagot megtalálni. Mi kiterjedt vizsgálatokat folytattunk ezekkel és még más aminosavakkal is, de teljesen eredménytelenül. A már említett négy anyagon kívül megvizsgáltuk propionsav, indol, tyrosin, arginin, allantoin, leucin, cystin és histamin hatását is, egyiknél sem tudva védőhatást kimutatni phenylhydrazinmérgezéssel szemben. Egyes esetekben úgy látszott ugyan, hogy glutaminsav és tryptophan kissé késleltetik a mérgezést. E tapasztalataink után könnyen érthető volt, hogy tryptophan, histidin, oxyprolin és glutaminsavval betegeken sem sikerült a legcsekélyebb gyógyító hatást kimutatnunk.

Ez az általunk kimutatott lehetőség, hogy a kérdéses anyagok hatását állatkísérletileg lehet ellenőrizni, utat nyit arra, hogy a májkivonatok tulajdonképeni hatóanyagát az eddiginél eredményesebben lehessen keresni. Jelenleg ily irányú vizsgálataink vannak folyamatban s remél-

jük, hogy rövidesen alkalmunk lesz ezekről is beszámolni.

Összefoglalás: Hatásos májkivonatok állatkísérletben úgy látszik, fajlagos védőhatást fejtenek ki phenylhydrazin-mérgezéssel szemben. E ténynek részben a vészes vérszegénység pathogenesise szempontjából van jelentősége, másrészt lehetővé teszi a májkivonatok standardizálását és a tulajdonképeni hatóanyag elkülönítésének megkísérlését.